

**Wichtige sicherheitsrelevante Informationen zu Arzneimitteln, die den Wirkstoff Methotrexat enthalten (Methotrexat Accord<sup>®</sup>, Methotrexat Famos, Methotrexat-Mepha rheuma/derm, Methotrexat Orion, Methotrexat Pfizer<sup>®</sup>, Methotrexat Sandoz<sup>®</sup>, Methotrexat-Teva onco Injektion, Methrex<sup>®</sup>, Metoject<sup>®</sup>, Metoject<sup>®</sup> Autoinjektor, Nordimet<sup>®</sup>, Nordimet<sup>®</sup> Pen):**

**Aktualisierung von Warnhinweisen für die Anwendung von Methotrexat in der Schwangerschaft sowie in Bezug auf Empfängnisverhütung und Fertilität**

In Absprache mit Swissmedic möchten die Zulassungsinhaberinnen für Arzneimittel, die den Wirkstoff Methotrexat enthalten, über Folgendes informieren:

### **Zusammenfassung**

- **Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR-Abschlussbericht des Verfahrens EMEA/H/C/PSUSA/00002014/201706 ist eine Aktualisierung und Harmonisierung der Arzneimittelinformation aller in der Schweiz zugelassenen Arzneimittel, die den Wirkstoff Methotrexat enthalten, erforderlich. Bestehende Textpassagen zu Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Fertilität müssen angepasst werden.**
- **Schwangerschaft: Spontanaborte wurden bei 42,5% der Schwangeren unter Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) beobachtet. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, betrug die Rate gemeldeter Aborte 22,5%. Schwerwiegende Geburtsfehler traten bei 6,6% der Lebendgeburten von Frauen auf, die während der Schwangerschaft Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) erhalten hatten. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, waren etwa 4% der Lebendgeburten betroffen.**
- **Empfängnisverhütung bei Männern: In tierexperimentellen Studien hat sich Methotrexat als genotoxisch erwiesen, so dass das Risiko genotoxischer Auswirkungen auf das Sperma nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Begrenzte klinische Evidenz deutet nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten besteht, wenn der Vater Methotrexat in geringen Dosen erhalten hat (weniger als 30 mg/Woche). Für höhere Dosen liegen keine ausreichenden Daten vor, um das Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition einzuschätzen.**

### **Hintergrundinformationen**

Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten und Immunsuppressiva. Ursprünglich als Chemotherapeutikum entwickelt, wird Methotrexat in niedriger Dosis auch häufig für die Behandlung bestimmter Autoimmunerkrankungen verwendet.

Die Themen Empfängnisverhütung/Fertilität bei Männern und Schwangerschaft/Exposition vor der Schwangerschaft wurden im Rahmen einer Prüfung des oben genannten PSUR (periodic safety update report, regelmässig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht) im Einzelbewertungsverfahren (single assessment procedure) für den Wirkstoff Methotrexat durch die EMA beurteilt. In der jüngeren Literatur<sup>a</sup> zur Untersuchung der Auswirkungen einer Behandlung mit Methotrexat in geringen Dosen (weniger als 30 mg/Woche) auf die Fertilität bei Männern und den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft nach

---

<sup>a</sup> Weber-Schoendorfer C, et al. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):757-63.

Behandlung des Vaters zeigte sich kein übermässiges Risiko, sondern lediglich ein vorübergehender Effekt von Methotrexat in geringer Dosis auf die männliche Fertilität.

In einer kürzlich durchgeführten, gross angelegten prospektiven Studie (Weber-Schöndorfer et al. 2014<sup>b</sup>) wurden das kumulative Risiko für Spontanaborte und schwere Geburtsfehler nach Exposition gegenüber Methotrexat in geringen Dosen (weniger als 30 mg/Woche) untersucht. In der Studie wurden bei 42,5% der Schwangeren unter Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) Spontanaborte beobachtet. Im Vergleich dazu betrug die Rate gemeldeter Aborte bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, 22,5%. Geburtsfehler traten bei 6,6% der Lebendgeburten von Frauen auf, die während der Schwangerschaft Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) erhalten hatten, im Vergleich zu 2 bis 3% der Lebendgeburten in der Gesamtbevölkerung und etwa 4% bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden. Des Weiteren wurde in der Studie keine Zunahme von Spontanaborten oder Geburtsfehlern bei Frauen gemeldet, die Methotrexat erhalten hatten, bevor sie schwanger wurden.

Die Fach- und Patienteninformationen wurden aktualisiert, um den aktuellen wissenschaftlichen Stand besser wiederzugeben.

### **Empfehlungen für Fachpersonen**

Verschreibende Ärzte sollen mit den aktualisierten Warnhinweisen vertraut sein. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen im Hinblick auf mögliche Auswirkungen auf die Fertilität sowie mögliche Folgen wie Spontanaborte und kongenitale Missbildungen aufgeklärt werden. Bei Behandlung gebärfähiger Frauen mit Methotrexat müssen diese während der Behandlung und mindestens sechs Monate danach eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Kommt es während der Behandlung mit Methotrexat oder bis zu sechs Monate danach zu einer Schwangerschaft, muss eine ärztliche Beratung im Hinblick auf das Risiko für schädliche behandlungsbedingte Auswirkungen auf das Kind in Anspruch genommen werden. Sexuell aktive Patienten bzw. deren Partnerinnen müssen während der Behandlung mit Methotrexat und mindestens sechs Monate lang nach der Behandlung eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Männer sollten während dieses Zeitraums auch kein Sperma spenden.

Die in Bezug auf Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität überarbeiteten Rubriken der Arzneimittelfachinformation befinden sich im Annex 1.

Die aktualisierten Fach- und Patienteninformationen für die jeweiligen Arzneimittel werden unter <http://www.swissmedicinfo.ch> veröffentlicht.

### **Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EIViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) zu finden.

### **Kontaktangaben**

Wenn Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an die jeweils aufgeführten Zulassungsinhaberinnen.

---

<sup>b</sup> Weber-Schoendorfer C, et al.: Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1101-10.

<b>Unternehmen</b>	<b>Präparat</b>	<b>Tel.: / Fax:</b>	<b>E-Mail</b>
Accord Healthcare AG	Methotrexat Accord®	Tel.: 061 425 46 80 Fax: 061 425 46 88	<a href="mailto:info_ch@accord-healthcare.com">info_ch@accord-healthcare.com</a>
Gebro Pharma AG	Metobject® Metobject® Autoinjektor	Tel: 061 926 88 33 Fax: 061 926 88 44	<a href="mailto:info@gebro.ch">info@gebro.ch</a>
Mepha Pharma AG	Methotrexat- Mepha rheuma/derm	Tel: 0800005588	<a href="mailto:medizinschweiz@mepha.ch">medizinschweiz@mepha.ch</a>
Nordic Pharma GmbH	Nordimet® Nordimet® Pen	Tel: 043 444 92 91 Fax: 043 444 92 89	<a href="mailto:info.ch@nordicpharma.com">info.ch@nordicpharma.com</a>
Orion Pharma AG	Methotrexat Farnos Methotrexat Orion	Tel: 041 767 40 90 Fax: 041 767 40 99	<a href="mailto:info.switzerland@orionpharma.com">info.switzerland@orionpharma.com</a>
Pfizer PFE Switzerland GmbH	Methotrexat Pfizer®	Tel.: 043 495 71 11	<a href="mailto:EUMedinfo@pfizer.com">EUMedinfo@pfizer.com</a>
Sandoz Pharmaceuticals AG	Methotrexat Sandoz® Methrex®	Tel: 041 763 74 11 Fax: 041 763 74 00	<a href="mailto:info.switzerland@sandoz.com">info.switzerland@sandoz.com</a>
Teva Pharma AG	Methotrexat-Teva onco, Injektion	Tel: 0800005588	<a href="mailto:medizinschweiz@mepha.ch">medizinschweiz@mepha.ch</a>

Annex 1:

Mit Swissmedic vereinbarte Änderung der Arzneimittelfachinformation (neuer Text ist fett und unterlegt, gelöschter Text durchgestrichen)

...

Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»:

### Fertilität und Fortpflanzung

#### Fertilität

Es gibt Berichte darüber, dass Methotrexat beim Menschen während der Therapie und für kurze Zeit nach deren Absetzen zu Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö führt. Ausserdem kann es zur Beeinträchtigung der Fertilität führen, wobei Spermatogenese und Oogenese während der Dauer der Anwendung betroffen sind - diese Effekte scheinen nach Beendigung der Therapie reversibel zu sein.

#### Teratogenität - Fortpflanzungsrisiko

Methotrexat führt beim Menschen zu Embryotoxizität, Fehlgeburten und fetalen Fehlbildungen. Daher sind die möglichen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Spontanaborte und kongenitale Fehlbildungen mit Patientinnen im gebärfähigen Alter zu besprechen (siehe «Schwangerschaft/Stillzeit»). Vor der Anwendung von «Arzneimittelname» muss bestätigt werden, dass keine Schwangerschaft vorliegt. Wenn Frauen im gebärfähigen Alter behandelt werden, müssen sie während der Therapie und für mindestens sechs Monate danach eine effektive Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Für Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern siehe Abschnitt «Schwangerschaft/Stillzeit».

Rubrik «Schwangerschaft, Stillzeit»:

...

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen dürfen während der Methotrexat-Therapie nicht schwanger werden und müssen während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Methotrexat eine effektive Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Vor Behandlungsbeginn müssen gebärfähige Frauen über das Fehlbildungsrisiko durch Methotrexat aufgeklärt werden. Ausserdem muss eine bestehende Schwangerschaft durch geeignete Massnahmen wie einen Schwangerschaftstest mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Während der Behandlung sollten Schwangerschaftstests nach klinischem Bedarf vorgenommen werden (z.B. nach nicht erfolgter Empfängnisverhütung). Gebärfähige Patientinnen müssen über Schwangerschaftsprävention und -planung beraten werden.

#### Empfängnisverhütung bei Männern

Es ist nicht bekannt, ob Methotrexat sich im Samen anreichert. In tierexperimentellen Studien hat sich Methotrexat als genotoxisch erwiesen, sodass das Risiko genotoxischer Auswirkungen auf das Spermium nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Begrenzte klinische Evidenz deutet nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten besteht, wenn der Vater

Methotrexat in geringen Dosen erhalten hat (weniger als 30 mg/Woche). Für höhere Dosen liegen keine ausreichenden Daten vor, um das Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten nach väterlicher Exposition einzuschätzen.

Als Vorsichtsmaßnahme sollten sexuell aktive männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Methotrexat zuverlässige Empfängnisverhütungsmassnahmen anwenden. In diesem Zeitraum sollten Männer auch keinen Samen spenden.

### Schwangerschaft

Methotrexat ist bei nicht-onkologischen Indikationen während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»). Wenn während der Behandlung mit Methotrexat und bis zu 6 Monate danach eine Schwangerschaft eintritt, muss eine medizinische Beratung über das Risiko schädlicher, im Zusammenhang mit der Therapie stehender Wirkungen auf das Kind erfolgen. Ausserdem sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden, um die normale Entwicklung des Fetus zu bestätigen.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, besonders im ersten Trimenon (siehe «Präklinische Daten»). Methotrexat erwies sich beim Menschen als teratogen; es wurde beobachtet, dass es den Tod des Fetus, Fehlgeburten und/oder fetale Fehlbildungen verursacht (wie kraniofazial, kardiovaskulär, das Zentralnervensystem und die Extremitäten betreffend).

Methotrexat ist ein starkes humanes Teratogen, das bei einer Exposition während der Schwangerschaft das Risiko für Spontanaborte, intrauterine Wachstumsstörungen und kongenitale Fehlbildungen erhöht.

- Spontanaborte wurden bei 42,5% der Schwangeren unter Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) beobachtet. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, betrug die Rate gemeldeter Aborte 22,5%.
- Schwerwiegende Geburtsfehler traten bei 6,6% der Lebendgeburten von Frauen auf, die während der Schwangerschaft Methotrexat in niedriger Dosierung (weniger als 30 mg/Woche) erhalten hatten. Bei Patientinnen mit vergleichbarer Erkrankung, die mit anderen Arzneimitteln als Methotrexat behandelt wurden, waren etwa 4% der Lebendgeburten betroffen.

Für die Exposition gegenüber Methotrexat-Dosen höher als 30 mg/Woche während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten vor, aber es sind höhere Raten von Spontanaborten und kongenitaler Fehlbildungen zu erwarten.

War Methotrexat vor der Empfängnis abgesetzt worden, wurde über normale Schwangerschaften berichtet.

Methotrexat kann bei der Verabreichung an schwangere Frauen zum Tod des Fötus, Embryotoxizität, Abort oder teratogenen Wirkungen (kraniofaziale, kardiovaskuläre und Extremitäten-Fehlbildungen) führen (siehe auch «Präklinische Daten»). Methotrexat ist für Schwangere kontraindiziert. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte deshalb vor Beginn der Behandlung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Des Weiteren sollten sie über die schwerwiegenden Risiken für den Fötus bei Eintreten einer Schwangerschaft unter Methotrexat-Therapie (Absterben des Foeten und/oder Missbildungen) vollständig aufgeklärt werden. Ein Empfängnischutz sollte praktiziert werden, wenn einer der Partner mit Methotrexat behandelt wird. Zum Zeitabstand zwischen Beendigung einer Methotrexat-Behandlung eines der beiden Partner und Beginn einer Schwangerschaft werden 3 bis 12 Monate in der Literatur angegeben.

Das Risiko auf die Fortpflanzung sollte mit männlichen und weiblichen Patienten, welche mit Methotrexat behandelt werden diskutiert werden.

#### *Stillzeit*

Da eine Möglichkeit für schwere Nebenwirkungen für ein mit Muttermilch gestilltes Kleinkind besteht, ist Methotrexat für stillende Mütter ebenfalls kontraindiziert. Das höchste gemessene Muttermilch/Plasma-Konzentrationsverhältnis lag bei 0,08/1.

#### **Fertilität**

**Methotrexat beeinträchtigt die Spermatogenese und Oogenese und kann die Fertilität verringern. Es gibt Berichte, dass Methotrexat beim Menschen Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhoe auslöst. Diese Effekte scheinen nach Beendigung der Therapie reversibel zu sein.**